

(19)



(11)

EP 2 295 050 A1

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(43) Date de publication:

16.03.2011 Bulletin 2011/11

(51) Int Cl.:

A61K 31/165^(2006.01) A61P 25/24^(2006.01)

(21) Numéro de dépôt: **10011610.2**

(22) Date de dépôt: **08.09.2006**

(84) Etats contractants désignés:

**AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HU IE IS IT LI LT LU LV MC NL PL PT RO SE SI
SK TR**

Etats d'extension désignés:

AL BA HR MK RS

(30) Priorité: **09.09.2005 FR 0509207**

(62) Numéro(s) de document de la (des) demande(s)
initiale(s) en application de l'article 76 CBE:

06291422.1 / 1 762 237

(71) Demandeur: **Les Laboratoires Servier
92284 Suresnes Cedex (FR)**

(72) Inventeur: **Delalleau, Bruno
92600 Asnieres-sur-Seine (FR)**

Remarques:

Cette demande a été déposée le 29-09-2010 comme
demande divisionnaire de la demande mentionnée
sous le code INID 62.

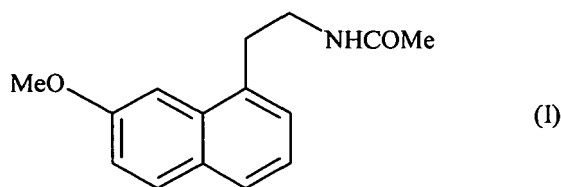
(54) **Utilisation de l' agomélatine pour l' obtention de médicaments destinés au traitement des
troubles du sommeil chez le patient déprimé**

(57) La présente invention concerne l'utilisation de l'agomélatine ou *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide pour
l'obtention de médicaments destinés au traitement des troubles du sommeil chez le patient déprimé.

EP 2 295 050 A1

Description

[0001] La présente invention concerne l'utilisation de l'agomélatine ou *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide de formule (I) :



ou un de ses hydrates, formes cristallines et sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, seule ou en association pour l'obtention de médicaments destinés au traitement des troubles du sommeil chez le patient déprimé.

[0002] L'agomélatine ou *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide présente la double particularité d'être d'une part agoniste sur les récepteurs du système mélatoninergique et d'autre part antagoniste du récepteur 5-HT_{2C}. Ces propriétés lui confèrent une activité dans le système nerveux central et plus particulièrement dans le traitement du trouble dépressif majeur, des dépressions saisonnières, des troubles du sommeil, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, des troubles de l'appétit et de l'obésité.

[0003] L'agomélatine, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP 0 447 285.

[0004] La demanderesse a présentement découvert que l'agomélatine ou *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide ou un de ses hydrates, formes cristallines et sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, possédait des propriétés intéressantes permettant de l'utiliser dans le traitement des troubles du sommeil chez le patient déprimé.

[0005] Le sommeil constitue le rythme biologique circadien le plus marqué chez l'être humain. Ce rythme est gravement perturbé chez le patient déprimé et il n'existe pas actuellement de traitement satisfaisant et reconnu pour palier ces troubles. Les traitements antidépresseurs actuels (fluoxétine, paroxétine, venlafaxine...) ont peu ou pas d'effet spécifique sur les troubles du sommeil chez le patient déprimé. Ceux qui sont actifs le sont par une action sédatrice puissante et non spécifique conduisant à une diminution des capacités cognitives diurnes des sujets traités. C'est le cas pour la miansérine ou la mirtazapine par exemple (Ridout et al. 2001, Fawcett et al. 1998).

[0006] La demanderesse a présentement découvert que l'agomélatine était particulièrement bien adaptée pour le traitement des troubles du sommeil chez le patient déprimé. En effet, l'amélioration du sommeil chez le patient déprimé ne doit pas se faire au détriment de l'architecture du sommeil : les antidépresseurs à action sédatrice non spécifique perturbent cette architecture, notamment par l'altération du sommeil paradoxal ou du sommeil lent profond (Zarifian et al. 1982). Au contraire, la demanderesse a présentement découvert que l'agomélatine ne se comporte pas comme un antidépresseur classique, et agit tout en respectant l'architecture du sommeil et donc la réaction homéostatique du sommeil chez le patient déprimé.

[0007] Ces résultats permettent d'envisager son utilisation, même prolongée, dans les troubles du sommeil chez le patient déprimé.

[0008] L'invention concerne donc l'utilisation de l'agomélatine ou un de ses hydrates, formes cristallines et sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement des troubles du sommeil chez le patient déprimé.

[0009] Les compositions pharmaceutiques seront présentées sous des formes convenant aux administrations par voie orale, parentérale, transcutanée, nasale, rectale, perlinguale, et notamment sous forme de préparations injectables, comprimés, comprimés sublinguaux, glossettes, gélules, capsules, tablettes, suppositoires, crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

[0010] Outre l'agomélatine, les compositions pharmaceutiques selon l'invention contiennent un ou plusieurs excipients ou véhicules choisis parmi des diluants, des lubrifiants, des liants, des agents de désintégration, des absorbants, des colorants, des édulcorants, etc...

[0011] A titre d'exemple et de manière non limitative, on peut citer :

- ♦ *pour les diluants* : le lactose, le dextrose, le sucrose, le mannitol, le sorbitol, la cellulose, la glycérine,
- ♦ *pour les lubrifiants* : la silice, le talc, l'acide stéarique et ses sels de magnésium et de calcium, le polyéthylène glycol,

- ♦ *pour les liants* : le silicate d'aluminium et de magnésium, l'amidon, la gélatine, la tragacanthé, la méthylcellulose, la carboxyméthylcellulose de sodium et la polyvinylpyrrolidone,
- ♦ *pour les désintégrants* : l'agar, l'acide alginique et son sel de sodium, les mélanges effervescents.

[0012] La posologie utile varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'affection et des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 1 mg et 50 mg d'agomélatine par 24 heures.

[0013] De manière préférentielle, la dose journalière d'agomélatine sera de 25 mg par jour.

Composition pharmaceutique :

[0014] Formule de préparation pour 1000 comprimés doses à 25 mg :

Agomélatine.....	25 g
Lactose monohydrate.....	62 g
Stéarate de Magnésium.....	1,3 g
Povidone	9 g
Silice colloïdale anhydre	0,3 g
Cellulose sodium glycolate.....	30 g
Acide stéarique	2,6 g

Etudes cliniques :

[0015] L'action propre de l'agomélatine sur les troubles du sommeil du déprimé est établie en comparaison avec la mirtazapine. Cette étude, réalisée en double-aveugle sur 6 semaines de traitement, a comme critère d'efficacité principal l'enregistrement polysomnographique de sommeil. L'échelle de dépression d'Hamilton permet de documenter l'efficacité antidépressive. Les résultats obtenus montrent que l'agomélatine est particulièrement efficace dans le traitement des troubles du sommeil du patient déprimé.

[0016] Une autre étude évaluant l'amélioration du sommeil a été réalisée chez des patients présentant un épisode dépressif caractérisé, en double aveugle sur 6 semaines *versus* venlafaxine. Après une semaine de placebo, 332 patients ont été randomisés : 165 ont reçu 25 mg/jour d'agomélatine et 167 ont reçu 75 mg/jour de venlafaxine pendant 2 semaines. Après 2 semaines de traitement, si la réponse clinique était insuffisante, certains patients ont eu leur traitement doublé à 50 mg/jour d'agomélatine ou 150 mg/jour de venlafaxine les semaines suivantes.

[0017] L'échelle de dépression d'Hamilton permet de documenter l'efficacité antidépressive et les résultats obtenus ont montré une efficacité comparable de l'agomélatine *versus* venlafaxine.

[0018] Les effets sur le sommeil ont été évalués avec le questionnaire d'évaluation du sommeil de Leeds (LSEQ, Leeds Sleep Evaluation Questionnaire) : dans l'item « facilité à s'endormir » (GTS, ease of Getting To Sleep), les effets de l'agomélatine ont été plus importants et d'apparition plus rapide que pour la venlafaxine avec une différence significative dès la première semaine ($p = 0,007$) et restent en faveur de l'agomélatine durant les 6 semaines de traitement. Concernant l'item « qualité du sommeil » (QOS, Quality Of Sleep), l'agomélatine a montré une efficacité significativement plus grande que pour la venlafaxine ($p = 0,015$). Une amélioration également significative (p inférieur ou égal à 0,001) en faveur de l'agomélatine *versus* venlafaxine a été reportée pour les phénomènes de « somnolences en journée » et la « sensation de bien-être ».

[0019] Ces résultats attestent de la supériorité de l'efficacité de l'agomélatine dans le traitement du sommeil chez le patient déprimé.

[0020] Enfin, les effets de l'agomélatine sur les paramètres polysomnographiques du sommeil ont été évalués dans une étude pilote réalisée chez 15 patients souffrant d'un épisode dépressif caractérisé. Une restauration de l'architecture physiologique du sommeil a été observée avec l'agomélatine 25 mg. Les durées absolue et relative des stades 3 et 4 de l'enregistrement de l'activité électroencéphalographique sont augmentées de façon significative sans altération du sommeil REM (rapid eye movements). De plus, l'agomélatine augmente la durée total du sommeil, réduit le nombre de réveils nocturnes, et par conséquent améliore l'efficacité du sommeil. Ces effets bénéfiques ont été observés dès la première semaine de traitement.

Revendications

1. Utilisation de l'agomélatine ou *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide ou un de ses hydrates, formes cristallines et sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, pour l'obtention d'un médicament destiné au traitement des troubles du sommeil chez le patient déprimé.

EP 2 295 050 A1

2. Compositions pharmaceutiques contenant de l'agomélatine ou *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide ou un de ses hydrates, formes cristallines et sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, seule ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

- 5 3. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 2 utiles pour la fabrication d'un médicament pour le traitement des troubles du sommeil chez le patient déprimé.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55



RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande

EP 10 01 1610

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (IPC)
X	CHILMAN-BLAIR K ET AL: "AGOMELATINE. ANTIDEPRESSANT TREATMENT OF BIPOLAR DISORDER MELATONIN AGONUST/5-HT20 ANTAGONIST", DRUGS OF THE FUTURE, BARCELONA, ES, vol. 28, no. 1, janvier 2003 (2003-01), pages 7-13, XP009036058, ISSN: 0377-8282 * abrégé * * tableau II *	1-3	INV. A61K31/165 A61P25/24
X	PAPP M ET AL: "EFFECT OF AGOMELATINE IN THE CHRONIC MILD STRESS MODEL OF DEPRESSION IN THE RAT", NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHING, NEW YORK, NY, US, vol. 28, no. 4, avril 2003 (2003-04), pages 694-703, XP009036057, ISSN: 0893-133X * abrégé * * page 695, colonne 1, alinéa 1-3 * * page 700, colonne 2, alinéa 3 - page 702, colonne 1, alinéa 1 *	1-3	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (IPC) A61K
X	EP 0 447 285 A (ADIR ET COMPAGNIE) 18 septembre 1991 (1991-09-18) * page 5, ligne 1-10; revendications 10,30,31; exemples 1,C,G,H *	1-3	
X	WO 2005/063297 A (SEPRACOR INC; BARBERICH, TIMOTHY, J) 14 juillet 2005 (2005-07-14) * revendications 6,27,34,41,56,58-60 *	1-3	
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche Munich		Date d'achèvement de la recherche 13 janvier 2011	Examineur Tardi, Christine
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

EPO FORM 1503 03.82 (P04C02)



RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande

EP 10 01 1610

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (IPC)
X,P	"P.2.102 Effect of agomelatine on the sleep EEG in patients with major depressive disorder (MMD)", EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV, AMSTERDAM, NL, vol. 15, 2005, pages S435-S436, XP005163930, ISSN: 0924-977X * abrégé *	1-3	
X,P	----- "C.09.03 The benefits of agomelatine beyond antidepressant efficacy: impact on sleep", EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV, AMSTERDAM, NL, vol. 15, 2005, page S660, XP005164444, ISSN: 0924-977X * abrégé *	1-3	
X,P	----- LAM R W: "SLEEP DISTURBANCES AND DEPRESSION: A CHALLENGE FOR ANTIDEPRESSANTS", INTERNATIONAL CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY, CLINICAL NEUROSCIENCE PUBLISHERS, LONDON, GB, vol. 21, no. SUPPL. 01, 1 février 2006 (2006-02-01), pages S25-S29, XP009065816, ISSN: 0268-1315, DOI: DOI:10.1097/01.YIC.0000195658.91524.61 * le document en entier * ----- -/--	1-3	
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (IPC)
Lieu de la recherche Munich		Date d'achèvement de la recherche 13 janvier 2011	Examineur Tardi, Christine
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

EPO FORM 1503 03.82 (P04C02)



RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande

EP 10 01 1610

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (IPC)
X, P	ROUILLON F: "EFFICACY AND TOLERANCE PROFILE OF AGOMELATINE AND PRACTICAL USE IN DEPRESSED PATIENTS", INTERNATIONAL CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY, CLINICAL NEUROSCIENCE PUBLISHERS, LONDON, GB, vol. 21, no. SUPPL. 01, 1 février 2006 (2006-02-01), pages S31-S35, XP009065815, ISSN: 0268-1315, DOI: DOI:10.1097/01.YIC.0000195659.99148.09 * le document en entier * -----	1-3	
X	GUELF J D ET AL: "Efficacy and safety of the new antidepressant agomelatine in combination with a mood stabilizer in bipolar I patients with a major depressive episode", BIPOLAR DISORDERS, BLACKWELL MUNKSGAARD, DK, vol. 7, no. suppl.2, 1 juin 2005 (2005-06-01), page 62, XP002378845, ISSN: 1398-5647 * le document en entier * -----	1-3	
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (IPC)
Lieu de la recherche		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
Munich		13 janvier 2011	Tardi, Christine
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

1
EPO FORM 1503 03.82 (P04C02)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET EUROPEEN NO.**

EP 10 01 1610

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche européenne visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

13-01-2011

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0447285	A	18-09-1991	AT 89263 T	15-05-1993
			AU 634350 B2	18-02-1993
			CA 2036876 A1	28-08-1991
			DE 69100079 D1	17-06-1993
			DE 69100079 T2	09-12-1993
			DE 122009000040 I1	05-11-2009
			DK 0447285 T3	16-08-1993
			ES 2059069 T3	01-11-1994
			FR 2658818 A1	30-08-1991
			HK 57197 A	09-05-1997
			IE 910640 A1	28-08-1991
			JP 2624901 B2	25-06-1997
			JP 7048331 A	21-02-1995
			LU 91587 A9	22-09-2009
			NL 300396 I1	01-10-2009
			OA 9482 A	15-11-1992
			PT 96890 A	31-10-1991
			US 5194614 A	16-03-1993
			US 5225442 A	06-07-1993
			US 5318994 A	07-06-1994
			ZA 9101403 A	27-11-1991
WO 2005063297	A	14-07-2005	AU 2004308962 A1	14-07-2005
			CA 2551637 A1	14-07-2005
			EP 1696959 A2	06-09-2006
			JP 2007517040 T	28-06-2007
			US 2005164987 A1	28-07-2005

EPO FORM P0480

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

RÉFÉRENCES CITÉES DANS LA DESCRIPTION

Cette liste de références citées par le demandeur vise uniquement à aider le lecteur et ne fait pas partie du document de brevet européen. Même si le plus grand soin a été accordé à sa conception, des erreurs ou des omissions ne peuvent être exclues et l'OEB décline toute responsabilité à cet égard.

Documents brevets cités dans la description

- EP 0447285 A [0003]